

# Cistatina C: filtración glomerular y enfermedad cardiovascular

Jesús Fleta Zaragozano, María Pilar Samper Villagrasa, Manuel Bueno Lozano\*,  
Ramón Nuviala Mateo\*\*, José Luis Olivares López

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.\*Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza  
\*\*Laboratorio de Bioquímica. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor; 2007;37: 61-66]

## RESUMEN

Los autores describen los aspectos bioquímicos de la cistatina C, su método de determinación y las tasas normales en los diferentes fluidos corporales. Se estudia como marcador de la filtración glomerular, del riesgo cardiovascular y su importancia en pediatría. Se aportan datos propios de tasas de cistatina C en suero de una muestra de niños y adolescentes sanos.

## PALABRAS CLAVE

Cistatina C, factor de riesgo cardiovascular, filtración glomerular, marcador de riesgo coronario.

## *Cystatin C: glomerular filtration and cardiovascular disease*

### ABSTRACT

*The authors report biochemical aspects of the cystatin C, their method of determination and normal levels in different body fluids. We aim to investigate the cystatin C level as a good endogenous marker of glomerular filtration rate, cardiovascular risk factors and the importance in pediatrics. We determine the serum cystatin C reference values in a population of healthy children and adolescents.*

### KEY WORDS

*Cystatin C, cardiovascular risk factor, glomerular filtration, coronary risk marker.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular ha sido considerada como uno de los males de la civilización, ya que el aumento de su morbimortalidad parece que va unido al índice de desarrollo de los pueblos. Se trata de un proceso complejo, con una etiopatogenia multifactorial, en el que intervienen, a menudo de forma coincidente, factores endógenos de carácter genético y factores exógenos, de tipo medio ambiental, sobre los que, al menos en teoría, se puede intervenir y modificar.

Como se sabe, las lesiones histológicas de aterogénesis, base de la enfermedad cardiovascular, se inician y desarrollan en la edad pediátrica. Por otra parte, los factores de riesgo cardiovascular relacionados con el

ambiente, como son determinados hábitos de vida y patrones de conducta, se instauran en el niño y se consolidan en el joven. Es evidente, por tanto, la importancia que el pediatra puede y debe tener en la identificación de algunos de los factores de riesgo cardiovascular y en la prevención de la enfermedad<sup>(1,2,3)</sup>.

Algunos factores de riesgo cardiovascular han sido bien estudiados, incluso en edad infantil, como el efecto del colesterol sérico total, el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos, homocisteína, lipoproteína A sérica, proteína C y algunos factores protrombóticos, como el fibrinógeno. Sin embargo, apenas existen trabajos que muestren el papel que ejerce la cistatina C en la infancia, tanto como marcador del filtrado glomerular, como predictor de eventos cardiovasculares.

**Correspondencia:** Jesús Fleta Zaragozano

Hospital Clínico Universitario. Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza

E-mail: jfleta@unizar.es

Recibido en noviembre de 2007. Aceptado para su publicación en noviembre de 2007.

En esta revisión se muestran las características de la cistatina C, especialmente como nuevo marcador de actividad aterosclerótica y sus valores normales en la infancia y adolescencia.

## LA CISTATINA C

La cistatina C es una proteína no glicosilada producida por las células nucleadas. Se comporta como un inhibidor de la proteasa de la cisteína que participa en el catabolismo proteico. Se filtra libremente en el glomérulo renal y es casi completamente reabsorbida y catabolizada en las células del túbulo proximal. La cistatina C participa en el sistema inmunitario mediante la inhibición de la quimiotaxis de los polinucleares.

El empleo de la cistatina C como marcador de la función renal es la aplicación clínica más estudiada, aunque recientemente su utilidad como posible factor de riesgo cardiovascular ha despertado también gran interés. Además, la aportación de esta proteína al diagnóstico de enfermedades del sistema nervioso central ha sido objeto de estudio.

## ASPECTOS BIOQUÍMICOS

La cistatina C es un inhibidor endógeno de la cistein-proteasa que pertenece al tipo 2 de la superfamilia de las cistatinas. Su forma madura y activa está constituida por una sola cadena polipeptídica no glicosilada de 120 aminoácidos, con una masa molecular de 13,34 kDa. La cistatina C está presente en casi todos los fluidos biológicos corporales, siendo especialmente abundante en plasma seminal, líquido cefalorraquídeo y leche<sup>(9)</sup>.

El gen que codifica la cistatina C, miembro de la familia de genes de cistatina agrupados en el cromosoma 20p11.2, sufre una mutación puntual que da lugar a una proteína mutante, la cual, en la posición 68, sustituye la leucina por la glutamina. La cistatina C mutante tiene mayor tendencia a agregarse en relación con los aumentos de la temperatura.

## DETERMINACIÓN Y TASAS NORMALES DE CISTATINA C

Recientemente se ha desarrollado un inmunoensayo homogéneo automatizado para la cuantificación de cistatina C en un nefelómetro BN ProSpec, de Dade Behring, S.A. Dicho ensayo utiliza como reactivo partículas de poliestireno revestidas con anticuerpos frente a la proteína. Estas partículas se aglutinan cuando son mezcladas con muestras que contienen cistatina C y dispersan la luz con una intensidad proporcional a su concentración. La aplicación de este método nefelométrico ha permitido establecer un intervalo de referencia para la concentración de cistatina C en suero de adultos de 0,51 a 0,98 mg/l. En niños recién nacidos, los valores de esta proteína son el doble de los encontrados en adultos y entre uno y 12 meses de edad el valor medio es de 0,95 mg/l. La concentración es ya constante en niños mayores de un año y similar a la de los adultos<sup>(5-10)</sup>.

Grubb et al.<sup>(11)</sup> aportan unos valores normales de 1,00 mg/l (0,77-2,23) para niños de ambos sexos de 0,3 a 13 años de edad y de 0,95 mg/l (0,75-2,98) para adolescentes de 14 a 17 años de edad. Las tasas en adultos de ambos sexos encontradas por estos autores son de 1,18 mg/l (0,79-3,07), siendo ligeramente más elevadas las de los varones que las de las mujeres.

Nosotros hemos calculado, en un estudio que estamos desarrollando, los niveles de cistatina C en un grupo de 30 niños y adolescentes sanos de 6,0 a 17,0 años de edad, obteniendo una media de 0,72 mg/l con un rango de 0,11 a 1,43 mg/l. Hemos comprobado también que no existen diferencias significativas en las tasas de cistatina C entre varones y mujeres ni entre niños y adolescentes. Tablas I y II.

En la tabla III se muestran las tasas normales de cistatina C en suero según diversos autores para personas de diferentes grupos de edad y en la tabla IV las concentraciones de cistatina C en diferentes fluidos corporales<sup>(12)</sup>.

Tabla I. Cistatina C en niños y adolescentes según sexo.

	Total muestra (N=30)			Varones (N=14)			Mujeres (N=16)		
	Media	Rango	DS	Media	Rango	DS	Media	Rango	DS
Edad	12,24	6-17	2,77	11,53	6-15	2,56	12,81	7-17	2,88
Cistat. C	0,72	0,11-1,43	0,24	0,77	0,11-1,43	0,29	0,67	0,33-1,16	0,19

DS: desviación estándar.

Tabla II. Cistatina C en prepúberes y adolescentes.

	Total muestra (N=30)			Prepúberes (N=16)			Adolescentes (N=14)		
	Media	Rango	DS	Media	Rango	DS	Media	Rango	DS
Edad	12,24	6-17	2,77	10,20	6-12	2,07	14,26	13-17	1,48
Cistat. C	0,72	0,11-1,43	0,24	0,73	0,11-1,43	0,32	0,69	0,33-1,04	0,16

DS: desviación estándar.

Tabla III. Valores de cistatina C (mg/L) en suero según varios autores, por grupos de edad (media, DS y rango).

Autores	Recién nacido pretérmino	Recién nacido a término	1-12 meses	13-24 meses	2 años-adolescencia	Adultos
Randers et al.		1,63±0,26	0,95±0,22	0,72±0,12		0,51-0,98
Cataldi et al.		1,17-3,06				
Finney et al.	0,65-4,42	0,81-2,32	0,65-1,49	0,50-1,25	0,49-1,29	
Galteau et al.					0,75±0,08	0,83±0,10
Bökenkamp et al.		1,64-2,59		0,70-1,38		
Harmoinen et al.	1,88±0,36	1,70±0,26	0,75-1,87	0,68-1,60	0,51-1,31	
Filler et al.		2,8				
Koenig et al.						0,91-1,24
Shlipak et al.						0,81-1,61
Grubb et al.				1,0 (0,7-2,2)	1,0 (0,7-2,2)	1,18 (0,7-3,0)

DS: desviación estándar

## LA CISTATINA C COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Recientemente se han asociado concentraciones elevadas de cistatina C en plasma con un incremento de riesgo de eventos cardiovasculares, señalándose también un posible valor pronóstico de este marcador en pacientes con enfermedad coronaria.

Koenig et al.<sup>(13)</sup> han estudiado el valor de la cistatina C para predecir eventos cardiovasculares futuros en pacientes con enfermedad coronaria en una cohorte de 1.033 pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria en los 3 meses previos a la inclusión, de una media de edad de 59 años y durante un seguimiento de 33,5 meses. Estos autores han demostrado que niveles altos de cistatina C estaban relacionados de forma estadísticamente significativa con un incremento de riesgo de un segundo evento cardiovascular; como muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, ictus o accidente isquémico transitorio. En el análisis multivariante practicado con los datos de este trabajo, se mostró que tras el ajuste por la edad, el sexo, los factores de riesgo clásicos y otros factores, como el índice de masa corporal, la histo-

Tabla IV. Concentraciones de cistatina C en diferentes fluidos corporales del adulto.

Fluido	Media (mg/L)	Rango
Plasma	0,96	0,57-1,79
Líquido cefalorraquídeo	5,8	3,2-12,5
Orina	0,095	0,03-0,29
Saliva	1,8	0,36-4,8
Plasma seminal	51,0	41,2-61,8
Líquido amniótico	1,0	0,8-1,4
Lágrimas	2,4	1,3-7,4
Leche	3,4	2,2-3,9

Tomado de Filler et al.<sup>(12)</sup>

ria de diabetes mellitas, el nivel de HDL-c y la proteína C reactiva, la cistatina C tuvo una relación independiente con el riesgo de eventos cardiovasculares, con una razón de riesgo para el quintil superior de 2,27 (IC del 95%, 1,05-4,91).

Otros autores, incluso, han podido mostrar, en un estudio realizado con 4.637 participantes, que las concentraciones elevadas de cistatina C están asociadas directamente con mayor riesgo de muerte por cualquier causa, especialmente por insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular<sup>(14, 15)</sup>.

La cistatina C permite también la estratificación del riesgo en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, para los que se ha establecido un valor de corte, que divide a los pacientes en alto riesgo y bajo riesgo, con mortalidades a los 35 meses del 44% y del 10% respectivamente y de 1,12 mg/l si la edad es menor de 65 años y de 1,21 mg/l para los mayores de 65 años.

En algunos trabajos se ha encontrado que la cistatina C estaba correlacionada con la proteína C reactiva y en otros se ha evidenciado que la edad, el sexo, el tabaquismo activo, el aumento de peso y el aumento de la talla, también se asociaban de un modo independiente con la cistatina C<sup>(16)</sup>.

Estos resultados podrían indicar un papel de la cistatina C diferente del de un simple marcador de la insuficiencia renal. No obstante, en opinión de Piñón y Kaski<sup>(17)</sup>, se requieren más estudios para aclarar su verdadero papel en la enfermedad cardiovascular.

## LA CISTATINA C COMO MARCADOR DEL FILTRADO GLOMERULAR

La tasa del filtrado glomerular se considera el mejor indicador de la función del riñón y su valor se reduce antes de la aparición de los síntomas de fallo renal. Los mejores métodos se basan en la medida de la aclaramiento de sustancias exógenas como la inulina o compuestos marcados isotópicamente, como Cr-EDTA. Sin embargo, estos métodos resultan caros y complejos, por lo que se emplean excepcionalmente. Los métodos clásicos de determinación de la función renal mediante la aclaramiento de la creatinina o de la determinación de la creatinina plasmática han demostrado poseer valor pronóstico en la población con síndrome coronario agudo sospechado o confirmado. Sin embargo, la estimación de la tasa de filtrado glomerular mediante la concentración de creatinina es un método poco fiable, ya que el valor de la creatinina se encuentra influido por factores como la edad, el sexo, la masa muscular, la actividad física y la dieta, y no guarda relación lineal con dicha tasa de filtrado glomerular. Por otra parte, el aclaramiento de creatinina también sobreestima el verdadero filtrado glomerular.

La determinación de cistatina C ha demostrado que es un mejor marcador endógeno del filtrado glomerular

que la creatinina y parece ser muy sensible a pequeños cambios en dicho filtrado, por lo que constituye un marcador ideal. La producción de cistatina C por las células nucleadas es estable, por lo que sus niveles son constantes y además no están influidos por la reacción inflamatoria de fase aguda, se filtra libremente en el glomérulo, no se secreta en los túbulos.

Otras ventajas de la cistatina C es que es absorbida y catabolizada en los túbulos proximales, no hay reabsorción en la circulación sanguínea y sólo se detectan cantidades mínimas en la orina de personas con una función renal normal. Además, su concentración no se ve influida por la edad, el sexo, la masa muscular o la ingesta de proteínas, ni por sustancias como la bilirrubina. Grubb et al<sup>(11)</sup> han propuesto una ecuación de predicción para el cálculo del filtrado glomerular en función de la tasa de cistatina C en niños menores de 14 años de edad: filtrado glomerular =  $84,69 \times \text{cistatina C}^{-1,680} \times 1,384$ . Se han descrito algunos inconvenientes; su concentración puede verse afectada si el paciente presenta enfermedad hepática, disfunción tiroidea o si está siguiendo una terapia con glucocorticoides. También hay que tener en cuenta que su coste es mayor que el de otros marcadores endógenos y presenta cierta variabilidad intraindividual<sup>(18)</sup>.

## LA CISTATINA C Y ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Existen muy pocos estudios que relacionen los niveles de la cistatina C con las enfermedades del sistema nervioso central. Se han descrito aumentos de su concentración en el líquido cefalorraquídeo en la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y en pacientes con dolor persistente. Por el contrario, se ha observado disminución de su concentración en metástasis leptomeníngea, meningitis bacteriana, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, angiopatía amiloide hereditaria por cistatina C y esclerosis múltiple, entre otras entidades<sup>(19, 20)</sup>.

## CONCLUSIONES

Las concentraciones de cistatina C, junto a las de la proteína C reactiva y otros marcadores pueden ser útiles en la predicción cardiovascular, tanto en población sana como en la que presenta enfermedad coronaria. Se necesitan más evidencias para poder determinar su papel real y su aplicación en el contexto clínico y terapéutico, sobre todo, teniendo en cuenta que más de la mitad de los eventos coronarios ocurren en individuos sin hiperlipemia, lo cual refleja la importancia del estudio de otros factores de riesgo. El estudio español SIESTA, sobre biomarcadores, puede responder, en parte, a los nuevos interrogantes<sup>(21)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Escosa L. La enfermedad cardiovascular del adulto ya se inicia en el niño. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor* 2005; 35: 29-31.
2. Fleta J, Fleta B, Del Corral E. Prevención de las enfermedades cardiovasculares desde la infancia. *Ped Rur Ext* 2004; 34: 227-229.
3. Sanjurjo P. Importancia del pediatra en la prevención de la enfermedad cardiovascular. *An Esp Pediatr* 1997; supl 102: 55-58.
4. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41: 467-550.
5. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem* 1999; 45: 1856-1858.
6. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 49-59.
7. Fischbach M, Graff V, Terzic J, Bergere V, Oudet M, Hamel G. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 104-106.
8. Bökenkamp A, Dieterich C, Schumann G. Pediatric reference values for cystatin C revisited. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 367-368.
9. Galteau M, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 850-857.
10. Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 105-108.
11. Grubb A, Nyman U, Björk J, et al. Simple Cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005; 51: 1420-1431.
12. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38: 1-8.
13. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005; 51: 321-327.
14. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049-2060.
15. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 237-246.
16. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416-1421.
17. Piñón P, Kaski JC. Inflamación, aterosclerosis y riesgo cardiovascular: PAPP-A, Lp-PLA2 y cistatina C. ¿Nuevas aportaciones o información redundante? *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 247-258.
18. González MM, Albaladejo MD, López MJ, Parra S, Martínez P. Aplicación clínica de la cuantificación de cistatina C en líquido cefalorraquídeo. *Revista del XXIV Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular* 2005; 24: 398.
19. Mannes AJ, Martin BM, Yang HY, et al. Cystatin C as a cerebrospinal fluid biomarker for pain in humans. *Pain* 2003; 102: 251-256.
20. Reiber H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 2001; 310: 173-186.
21. Kaski JC, Cruz-Fernández JM, Fernández D, et al. Marcadores de inflamación y estratificación de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo: diseño del estudio SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndromes). *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 389-395.